

BEP 療法後の治療効果判定に苦慮した 精巣セミノーマの 1 例

大杉 治之, 木下 秀文, 河 源, 松田 公志
関西医科大学枚方病院腎泌尿器外科

DIFFICULTY IN EVALUATION OF THE EFFECTIVENESS OF BEP CHEMOTHERAPY IN A PATIENT WITH TESTICULAR SEMINOMA

Haruyuki OHSUGI, Hidefumi KINOSHITA, Gen KAWA and Tadashi MATSUDA
The Department of Urology and Andrology, Kansai Medical University

A 31-year-old man with a left testicular mass was treated with left high orchiectomy. Histological and immunohistochemical findings indicated a diagnosis of seminoma. Computed tomography (CT) showed multiple enlarged lymph nodes. Serum biochemical examination showed an elevated serum lactate dehydrogenase (LDH) level. He was diagnosed with seminoma grade cT1N3M1aS2, stage IIIB. We administered four courses of bleomycin, etoposide and cisplatin (BEP) chemotherapy. Subsequent CT showed one residual lymph node measuring > 3 cm in diameter. His serum LDH level was transiently elevated at the end of each course of chemotherapy. Two additional courses of etoposide and cisplatin (EP) chemotherapy were administered because it was suspected that the elevated serum LDH levels indicated residual tumor. Another possible cause of the elevated serum LDH levels was an adverse effect of granulocyte colony stimulating factor (G-CSF) therapy. The first course of EP chemotherapy did not include G-CSF administration, and there was no subsequent increase in his serum LDH level. The second course included G-CSF administration, and his serum LDH level increased simultaneously with the increase in white blood cell count. We concluded that the transient elevations in serum LDH level were an adverse effect of G-CSF therapy rather than an indication of residual tumor. His serum LDH level did not increase significantly after subsequent courses of chemotherapy. Eight weeks after the end of chemotherapy, positron emission tomography-CT showed no evidence of residual or recurrent tumor.

(Hinyokika Kyo 59 : 389-393, 2013)

Key words : Testicular seminoma, Granulocyte-colony stimulating factor

緒 言

化学療法に伴う白血球（特に好中球）減少に対し、G-CSF (granulocyte-colony stimulating factor) を使用した際、血清 LDH が上昇することが以前より報告されている¹⁾。今回われわれは IGCCC (international germ cell consensus classification) で good risk の精巣セミノーマに対し BEP 療法を施行し、LDH が化学療法終盤に周期的な上昇を示したため、治療効果判定に苦慮した 1 例を経験したので、文献的考察を加えて報告する。

症 例

患者：31歳，男性
主訴：左下肢痛・全身倦怠感
既往歴・家族歴：特記すべき所見なし
現病歴：上記を主訴に近医を受診し、CT にて全身の多発リンパ節腫大を指摘され当院血液内科を受診した。左鎖骨上窩リンパ節生検にてセミノーマと診断さ

れ、当科紹介となった。

初診時検査所見：血液一般検査ならびに生化学検査では、WBC : 9.0/μl (基準値3.5~8.5×1,000)、CRP 3.4 mg/dl (基準値<0.29) と軽度炎症反応の上昇を認めた。精巣腫瘍のマーカーは、AFP 2.0 ng/ml 以下 (基準値<10)、hCG-β 0.1 ng/ml 以下 (基準値<0.1) で、LDH のみ 1,061 IU/l (基準値119~229) と有意な上昇を認めた。

画像検査所見：PET-CT にて左鎖骨上窩、後縦隔、傍大動脈、および左総腸骨リンパ節に集積を認めた (Fig. 1)。サイズはそれぞれ 50*25, 17*17, 55*50, 60*35 mm であり、SUV max はそれぞれ 16.2, 15.5, 17.1, 13.6であった。

入院後経過：左精巣内に 5 mm 大の硬結を触知した。エコーでは明らかな腫瘍性病変は指摘できなかったが、左側の傍大動脈リンパ節腫脹が有意であったことから、左精巣癌が疑われた。臨床病期 cT1N3M1aS2, stage IIIB の精巣癌の診断で、左高位精巣摘除術を施

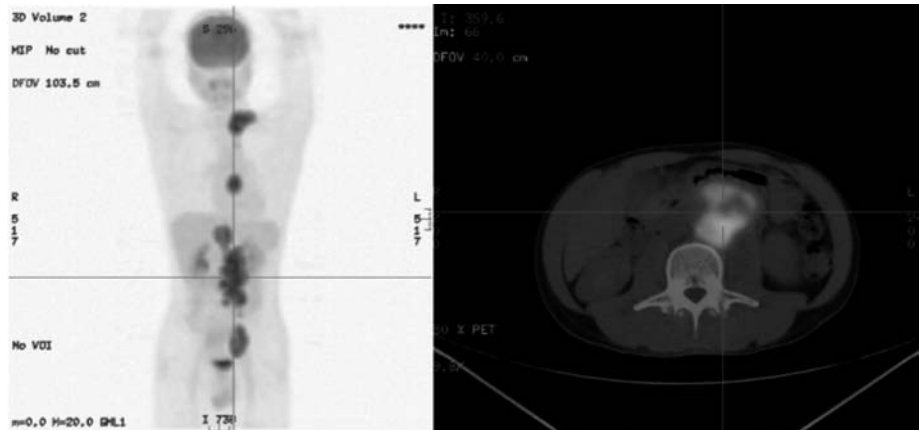


Fig. 1. Positron emission tomography-CT images showed multiple enlarged lymph nodes.

行した。病理組織像は、弱拡大で周囲に瘢痕組織を伴う 3 mm 大の結節性病変を認めた。強拡大では淡明な胞体を有する腫瘍細胞が敷石状に増殖し、間質にはリンパ球の浸潤を伴う two-cell パターンを呈しておりセミノーマの所見であった (Fig. 2A)。また免疫組織化学検査では PLAP および c-kit が陽性でセミノーマに合致していた (Fig. 2B)。脈管侵襲は認めず pT1 と診断し、IGCCC は good risk であった。

精子凍結保存を行った後、BEP 療法 (etoposide 100

mg/m² IV on days 1~5, Cisplatin 20 mg/m² IV on days 1~5, bleomycin 30 units IV weekly on days 1, 8, and 15 repeat every 21 days) を 3 コース施行した。

RECIST (response evaluation criteria in solid tumors) 判定では PR (partial response) であったが、腫瘍径が最大であった左総腸骨リンパ節のみ 3 cm 以上で残存していた。LDH は BEP 療法開始後すみやかに低下したが、各コース終盤に周期的に上昇していた。

LDH 上昇は G-CSF による白血球上昇の影響も考え

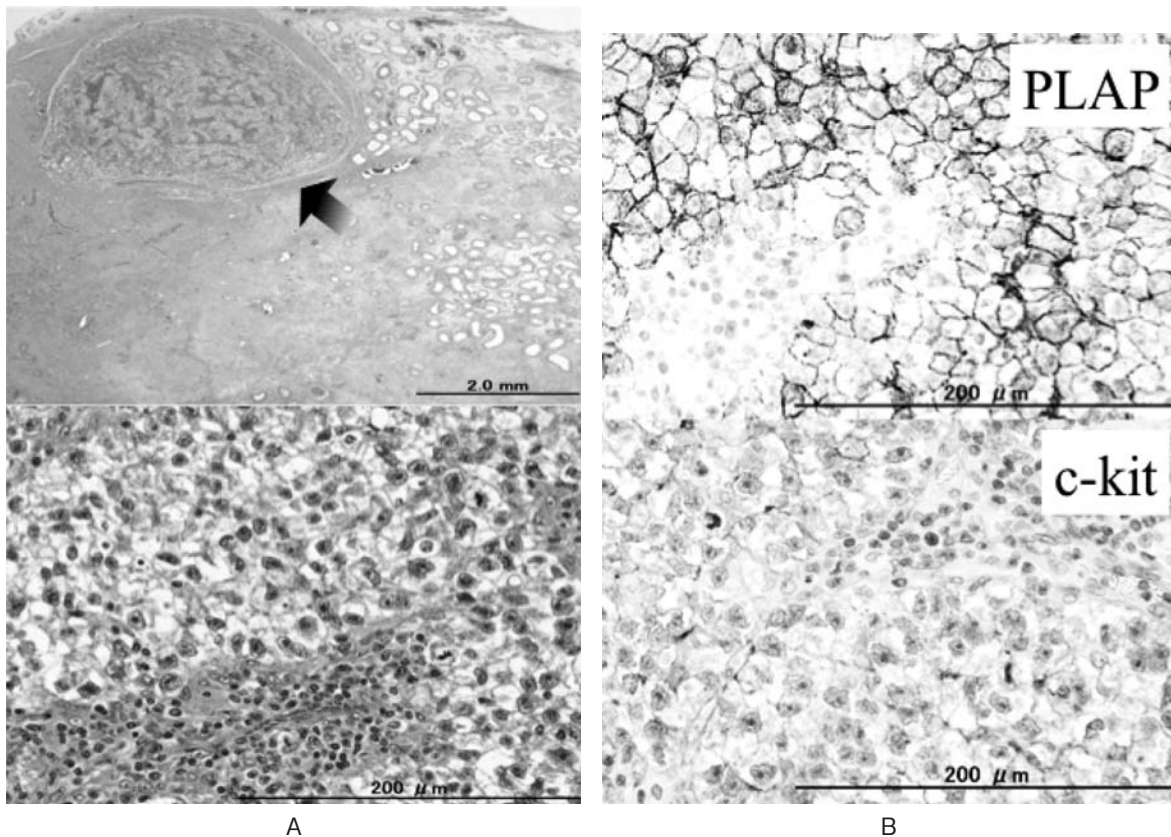


Fig. 2. A: Histological examination showed a nodular lesion measuring 3 mm in diameter, with surrounding scar tissue (upper image, H & E staining, ×100). Two distinct cell types were observed (lower image, H & E staining, ×400). B: Immunohistochemical examination showed that both PLAP and c-kit staining were positive, supporting a diagnosis of seminoma.

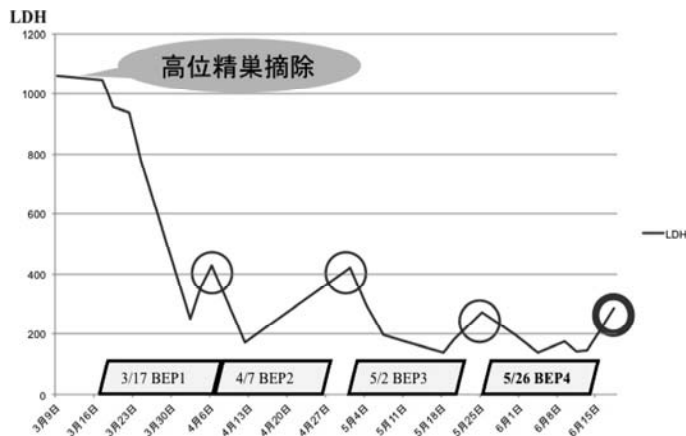


Fig. 3. The serum LDH level was transiently elevated at the end of each course of BEP chemotherapy.

られたため、3コース目では3日間の間隔をあけて2回にわけてG-CSFを投与した。day 12・13のG-CSF投与の際には、白血球は上昇したもののLDH上昇は認めなかった。白血球が再度低下したため、day 17・18にもG-CSFを投与したが、この際には白血球上昇と共にLDHは上昇しday 24にピークを示した。

このようなLDHの推移から、第一にviable tumorの残存を考えBEP4コース目を追加したが、4コース終了後もLDHは上昇傾向であった(Fig. 3)。4コース目では、day 12のG-CSF投与時にはLDH上昇は認めず、day 15のG-CSF投与の際には、白血球上昇と共にLDHは上昇しday 24にピークを示し、3コース目とほぼ同様の結果であった(Fig. 4)。

これらの経過からviable tumorの残存が最も疑われた。一方、化学療法開始初期のLDHの反応性、IGCCCのgood riskであることなど考えると、G-CSFに関連する上昇であることも完全には否定できず、over treatmentになる可能性も患者に説明した上で、EP療法(etoposide 100 mg/m² IV on days 1~5,

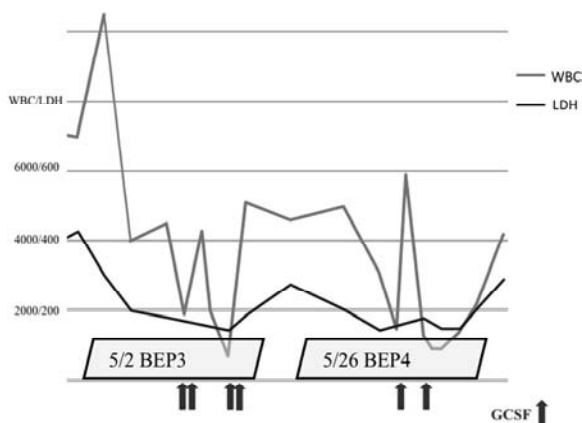


Fig. 4. The white blood cell count (WBC) increased in the middle of the chemotherapy course, after G-CSF administration. The serum LDH level did not increase significantly at the time of the increased WBC count, but increased at the end of the chemotherapy course.

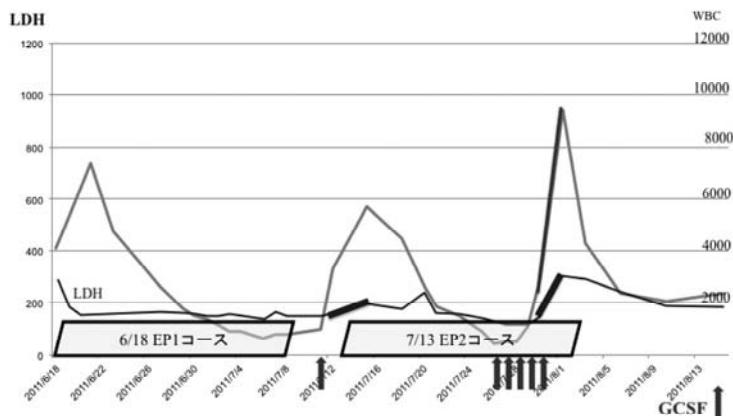


Fig. 5. The first course of EP chemotherapy did not include G-CSF administration, and there was no subsequent increase in the serum LDH level. The second course of chemotherapy included G-CSF administration, and the serum LDH level increased at the same time as the WBC count increased.

cisplatin 20 mg/m² IV on days 1~5 repeat every 21 days) を2コース追加した。EP療法1コース目はG-CSFを投与せずに経過をみたが明らかなLDH上昇は認めなかった。白血球の回復が遅れたため、day 24に1度だけG-CSFを投与すると、白血球上昇に伴い軽度のLDH上昇を認めた。2コース目はG-CSF投与を制限せずに、day 13~17までG-CSFを投与すると、day 20に白血球上昇と急激なLDH上昇を認めた (Fig. 5)。またピーク時のアイソザイムはLDH 1分画が16% (基準値: 20~31%) と低下し、LDH 3分画が31% (基準値: 21.5~27.6%)、LDH 4分画が18% (基準値: 6.3~12.4%) と上昇を認めた。EP療法1コース目ではday 28までLDH上昇を認めず、2コース目ではG-CSFによる白血球上昇とほぼ同時期 (day 20) にLDH上昇認め、またピーク時のLDH分画はセミノーマに特徴的なものではなかったことから、少なくともEP療法後のLDH上昇は残存腫瘍によるものではないと判断し、治療を終了した。EP2コース終了時の画像評価では、腫瘍径が最大であった左総腸骨リンパ節は2 cm未満に縮小していた。その後は外来にて経過観察としたが、採血検査では明らかなLDH上昇は認めていない。また残存リンパ節の評価として、化学療法終了から8週間後にPET-CTを施行したが、明らかな集積は認めなかった。化学療法終了から15ヵ月現在まで、再発は認めていない。

考 察

精巣セミノーマは全身リンパ節転移を呈しているも、IGCCCのgood riskであればBEP療法3コース (またはEP療法4コース) 施行することで、5年非再発率は82%、5年生存率は86%とされており²⁾、化学療法の感受性は一般的に良好である。化学療法の治療効果判定として、測定可能病変と腫瘍マーカーが重要である。この症例では、3 cmを超える残存リンパ節と化学療法中に周期的なLDH上昇を認めたことが治療効果判定を困難にさせた。精巣癌の化学療法中にLDHが上昇する原因としては、腫瘍性のものと非腫瘍性のものと大きく2つに分けられる。腫瘍性ではviable tumorの残存、対側精巣癌の併発、脳転移などが鑑別に挙がり、非腫瘍性では化学療法による肝障害、ブレオマイシンの副作用による間質性肺炎、G-CSF投与の影響¹⁾などが鑑別に挙げられると思われる。本症例では化学療法終盤にLDHが周期的に上昇していたことから、viable tumorの残存によるものなのか、G-CSF投与の影響なのか判別が非常に困難であった。G-CSF投与時のLDH上昇は、G-CSF投与による顆粒球の増加および消費が原因と推測されおり³⁾、白血病の病態と類似していると考えられている。G-CSF投与によるLDH上昇の場合、アイソザイムはLDH

3/4分画が優位に上昇し³⁾、精巣腫瘍 (特に germ cell tumor) の場合はLDH 1分画が優位に上昇すると報告されており⁴⁾、LDH上昇時のLDHアイソザイムを検討するのも鑑別の手がかりになると考えられる。

本症例では、BEP療法4コース終了時点で手術療法も検討したが、腫瘍マーカーとして用いたLDHが上昇傾向であったことから、腫瘍マーカーが陰転化してから手術療法をすべき⁵⁾との一般的な考えを優先し、まずは追加の化学療法を選択した。追加の化学療法としては、イホスファミドを中心としたVIP療法 (エトポシド・イホスファミド・シスプラチン) やVeIP療法 (ビンブラスチン・イホスファミド・シスプラチン) などの救済化学療法^{6,7)}も検討したが、BEP療法にて治療効果を認めていたこと (シスプラチンの感受性が良好であったこと)、また over treatmentになる可能性があったことから、より侵襲性の低い化学療法でのレジメンを優先しEP療法2コースを追加した。

精巣セミノーマの化学療法後の残存腫瘍の扱いについては、様々な意見がある。セミノーマの場合、化学療法後の線維性変化により強い癒着が予想され、後腹膜リンパ節郭清などの手術手技が困難であり、不完全切除で終わることが多いとされている⁸⁻¹¹⁾。実際の病理組織像を検討すると viable tumor の残存は少なく、経過観察でよいとする意見もある^{12,13)}。セミノーマの残存腫瘍の評価にはサイズと画像所見が有用との報告もあり、3 cm以上かつ画像上腫瘍の境界がはっきりしているものでは viable tumor の残存あるいは再発が55%であったのに対し、組織の線維化を示すような腫瘍の境界が不明瞭なものでは7%のみであったとしている。また3 cm未満では viable tumor の残存あるいは再発は6%であったことから、3 cm以上かつ画像上境界明瞭な腫瘍のみに手術の適応があるとしている¹⁴⁾。

セミノーマの残存腫瘍が viable tumor かどうかを予測するのに、PET-CTが有用とされている。3 cmをカットオフとしたサイズで予測するよりも、PET-CTの方が感度・特異度とも良好であり、感度80%・特異度100%と報告されている¹⁵⁾。ただし偽陽性には注意が必要であり、化学療法終了初期には desmoplastic reaction が起こるためPETの集積を引き起こしやすいとされている。その期間は16~44日 (平均28日) とされており、これらの偽陽性期間を考慮し、化学療法終了から6~8週間後にPET-CTを施行する必要がある¹⁶⁾。本症例では、化学療法終了から8週間後にPET-CTを施行したが、明らかな集積は認めなかった。

結 語

BEP 療法後の治療効果判定に苦慮した精巣セミノーマの 1 例を経験したので報告した。LDH はセミノーマの有用な腫瘍マーカーではあるが、非特異的であり、特に G-CSF を使用した際の LDH の解釈には注意が必要である。

本論文の要旨は第217回日本泌尿器科関西地方会（ベストプレゼンテーション賞受賞）において発表した。

文 献

- 1) Maiche AG, Muhonen T, Porkka K, et al.: Lactate dehydrogenase changes during granulocyte colony-stimulating factor treatment. *Lancet* **340**: 853, 1992
- 2) Sobin LH, Gospodariwicz M, Wittekind C, et al.: TNM classification of malignant tumors. In: UICC International Union Against Cancer, ed 7. New York, NY: Wiley-Blackwell; 2009. p 249-254
- 3) 澤 祥幸, 吉田 勉, 生駒哲郎, ほか: 肺癌化学療法における recombinant human granulocyte-colony stimulating factor 投与時の LDH 上昇に関する検討. *癌と化療* **30**: 51-58, 2003
- 4) von Eyben FE: A systematic review of lactate dehydrogenase isoenzyme 1 and germ cell tumors. *Clin Biochem* **34**: 441-454, 2001
- 5) Sheinfeld J, Bajorin D and Solomon M: Management of the postchemotherapy residual mass in advanced germ cell tumors. *AUA Update Series* **16**: 18-23, 1997
- 6) Motzer RJ, Cooper K, Geller NL, et al.: The role of ifosfamide plus cisplatin-based chemotherapy as salvage therapy for patients with refractory germ cell tumors. *Cancer* **66**: 2476-2481, 1990
- 7) Loehrer PJ Sr, Gonin R, Nichols CR, et al.: Vinblastine plus ifosfamide plus cisplatin as initial salvage therapy in recurrent germ cell tumor. *J Clin Oncol* **16**: 2500-2504, 1998
- 8) Carter GE, Lieskovsky G, Skinner DG, et al.: Reassessment of the role of adjunctive surgical therapy in the treatment of advanced germ cell tumors. *J Urol* **138**: 1397-1401, 1987
- 9) Friedman EL, Grnick MB, Stomper PC, et al.: Therapeutic guidelines and results in advanced seminoma. *J Clin Oncol* **3**: 1325-1332, 1985
- 10) Crawford ED, Goodman P, Nabors WL, et al.: Treatment of stages B3 and C seminoma with chemotherapy followed by irradiation therapy. Southwest Oncology Group Study. *Urology* **39**: 457-460, 1992
- 11) Herr HW and Bosl G: Residual mass after chemotherapy for seminoma: changing concepts of management. *J Urol* **137**: 1234-1235, 1987
- 12) Horwich A, Paluchowska B, Norman A, et al.: Residual mass following chemotherapy of seminoma. *Ann Oncol* **8**: 37-40, 1997
- 13) Schultz SM, Einhorn LH, Conces DJ Jr, et al.: Management of postchemotherapy residual mass in patients with advanced seminoma: Indiana University experience. *J Clin Oncol* **7**: 1497-1503, 1989
- 14) Ravi R, Ong J, Oliver RT, et al.: The management of residual masses after chemotherapy in metastatic seminoma. *BJU Int* **83**: 649-653, 1999
- 15) De Santis M, Becherer A, Bokemeyer C, et al.: 2-18 fluoro-deoxy-D-glucose positron emission tomography is a reliable predictor for viable tumor in postchemotherapy seminoma: an update of the prospective multicentric SEMPET trial. *J Clin Oncol* **22**: 1034-1039, 2004
- 16) Hinz S, Schrader M, Kempkensteffen C, et al.: The role of positron emission tomography in the evaluation of residual masses after chemotherapy for advanced stage seminoma. *J Urol* **179**: 936-940, 2008

(Received on November 8, 2012)
(Accepted on February 4, 2013)